

**4,5,6,7-TETRAHYDROTHIENO[2,3-C]PYRIDINE DERIVATIVE**

**Publication number:** JP2001158789

**Publication date:** 2001-06-12

**Inventor:** FUJITA KATSUICHI; HIRAYAMA TETSUYA;  
KAWAHARA YOSHIKAZU; SEKI TAKEJI

**Applicant:** NIKKEN CHEMICALS CO LTD

**Classification:**

**- International:** C07D495/04; A61K31/4365; A61K31/4427;  
A61K31/5377; A61P1/00; A61P1/04; A61P3/10;  
A61P11/06; A61P17/06; A61P19/02; A61P31/04;  
A61P37/08; C07D495/00; A61K31/4353; A61K31/4427;  
A61K31/5375; A61P1/00; A61P3/00; A61P11/00;  
A61P17/00; A61P19/00; A61P31/00; A61P37/00;  
(IPC1-7): C07D495/04; A61K31/4365; A61P1/00;  
A61P3/10; A61P11/06; A61P19/02; A61P31/04;  
A61P37/08

**- European:**

**Application number:** JP19990344373 19991203

**Priority number(s):** JP19990344373 19991203

**Report a data error here**

**Abstract of JP2001158789**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine derivative.

**SOLUTION:** The 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine derivative is expressed by formula (I). [R is a lower alkyl or a lower alkanoyl, a cycloalkylcarbonyl] or an arylalkyl, R1 and R2 are each H, a (substituted) lower alkyl, a cycloalkyl or a heterocycle, R1 and R2 are a 5-6 membered heterocycle including the adjacent N or optionally having one or two N, O or S, R3 is H or a lower alkyl, R4 is a lower alkyl].

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-158789

(P2001-158789A)

(43) 公開日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	サーチワード (参考)	
C 0 7 D 495/04	1 0 5	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/4365		A 6 1 K 31/4365		4 C 0 8 6
31/4427		31/4427		
31/5377		31/5377		
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00		

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-344373

(22) 出願日 平成11年12月3日 (1999.12.3)

(71) 出願人 000228404

日研化学株式会社  
東京都中央区築地5丁目4番14号

(72) 発明者 藤田 勝一

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研  
化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 平山 哲也

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研  
化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 川原 裕和

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研  
化学株式会社大宮研究所内

最終頁に続く

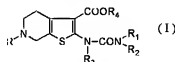
(54) 【発明の名称】 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 新規な4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン誘導体を提供する。

【構成】 式(I)

【化1】

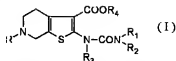


〔式中、Rは低級アルキル基または低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環基を示し、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1〜2個有していてもよい5〜6員の飽和複素環基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sub>4</sub>は低級アルキル基を示す。〕で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン誘導体。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



【式中、Rは低級アルキル基または低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環基を示し、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1〜2個有していてもよい5〜6員の飽和複素環基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sub>4</sub>は低級アルキル基を示す。】で表される4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項2】 式中、RはC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基またはC<sub>2</sub>〜C<sub>5</sub>の低級アルカノイル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子、またはシクロプロピル基、シクロブチル基、低級アルコシカルボニル基もしくはフェニル基が置換していてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基を示し、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は隣接窒素原子と共にモルホリノ基またはチアゾリジニル基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子またはC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基を示し、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基を示す請求項1記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項3】 式中、Rはアセチル基またはエチル基を示す請求項1または請求項2記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項4】 R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子、エチル基、n-プロピル基、シクロプロピルメチル基を示し、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は隣接窒素原子と共にモルホリノ基を示す請求項1または請求項2記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項5】 R<sub>3</sub>は水素原子またはメチル基を示す請求項1または請求項2記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項6】 R<sub>4</sub>はエチル基を示す請求項1または請求項2記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体。

【請求項7】 請求項1〜請求項6記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体またはその水和物或いはこれらの薬理學上許容する塩と担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項8】 請求項1〜請求項6記載の4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体またはその水和物或いはこれらの薬理學上許容する塩を有効成分とするTNF-α産生阻害剤。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体に関するものであり、更に詳しくはTNF-α産生阻害作用を有する4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】TNF（腫瘍壊死因子）-αは、活性化マクロファージが産生するサイトカインの一種で腫瘍部位に出血性壊死を誘発させる因子として1975年に発見されたが、現在では炎症反応・免疫機構に広く関わるメディエーターとして認識されている。しかしながら、TNF-αの産生調節機構の破壊、例えば持続的かつ過剰な産生が組織障害を引き起こす等の様々な病気の原因や増悪をもたらす要因となりうることが考えられる。従って、TNF-αの過剰産生や作用を防止または障害することは数多くの炎症性・感染性・免疫性疾患に対する有用な治療剤と成り得る可能性もある。その様な疾患としては、アレルギー、気管支喘息、敗血症、関節炎（関節リウマチ・変形性関節症等）、糖尿病、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎等が挙げられる。

【0003】この様な技術背景のもと、TNF-α産生阻害作用を有する化合物の報告が数多くなされている。しかしながら、4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体の開示は勿論、それを示唆する記載は見当たらない。また、特開昭49-1593号公報またはDD272078号公報には4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体が記載されているが、これらいずれの化合物にもTNF-α産生阻害作用を示唆する記載は見当たらない。

## 【0004】

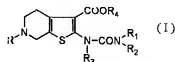
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的はTNF-αにより誘導される疾患の予防薬または治療薬として有用なTNF-α産生阻害剤を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の課題を受けて鋭意検討した結果、4、5、6、7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン誘導体によってTNF-α産生阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は一般式(I)：

## 【0006】

【化2】



【0007】【式中、Rは低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル

ル基、または複素環基を示し、または $R_1$ 及び $R_2$ は隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~2個有しているもよい5~6員の飽和複素環基を示し、 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R_4$ は低級アルキル基を示す。]で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン誘導体、及び該誘導体またはその水合物或いはこれらの薬理学上許容しうる塩を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生阻害剤。

【0008】

【発明の実態の形態】以下、本発明を更に詳細に説明する。上記一般式(1)で示される化合物においてRは低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基またはアリールアルキル基を示す。低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が挙げられ、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、特にエチル基が挙げられる。低級アルカノイル基とは、好ましくは $C_2 \sim C_6$ の低級アルカノイル基を意味し、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル基等が挙げられ、とりわけアセチル基が好ましい。シクロアルキルカルボニル基とは、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキルカルボニル基を意味し、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基等が挙げられ、とりわけシクロプロピルカルボニル基が好ましい。アリールアルキル基の具体例としては、例えば $C_7 \sim C_{11}$ のベンジル、フェニル、ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0009】 $R_1$ 及び $R_2$ はそれぞれ水素原子、置換基を有しているもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、または複素環基を示し、または隣接窒素原子と共に更に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~2個有しているもよい5~6員の飽和複素環基を示す。低級アルキル基は、上記と同一意味を表す。また、低級アルキル基に置換可能な置換基としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等、または置換アミノ基、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ基等、または低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル基等、またはアリール基、例えばフェニル、ナフチル基等を挙げることができる。シクロアルキル基としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基を挙げることができる。複素環基としては、ピリジン、モルホリン、キノリン、チアゾリル基等を挙げることができる。好ましい $R_1$ 及び $R_2$ の定義のおける隣接窒素原子と共に5~6員の飽和複素環基を示す例としては、ピペリジン、モルホリン、チアゾリニル、ピペラジニル基等が挙げられ、好ましくはモルホリンまたはチアゾリニル、特にモルホリン基が挙げられる。

【0010】 $R_3$ は水素原子または低級アルキル基を示

す。低級アルキル基は上記と同じ範囲を表す。 $R_3$ は、好ましくは水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、特に水素原子を表す。 $R_4$ は低級アルキル基を示し、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、特にエチル基を表す。

【0011】本発明では、式(1)で表される化合物の好ましい具体例としては、以下の化合物が挙げられる。  
N, N'-ジエチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア  
N, N'-ジエチル-N'-メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア

6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-[ (3-チアゾリジニル) カルボニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン  
6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-[ (4-メチルピペリジニル) カルボニルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン  
6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-モルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン  
6-アセチル-3-エトキシカルボニル-2-チオモルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン

【0012】6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-2-モルホリノカルボニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン

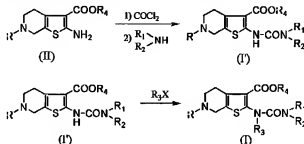
N-(メトキシカルボニル-フェニル)メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア  
N-シクロプロピルメチル-N-アロピル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア

N-3-(ジメチルアミノ)プロピル-N-メチル-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア  
N-モルホリノ-N'-[6-アセチル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア  
N, N'-ジエチル-N'-[6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ウレア

N, N, N'-トリエチル-N'-[6-シクロプロピルカルボニル-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6,

7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-イル〕ウレア

【0013】本発明の化合物は、場合により、水和物を形成するがそれらも本発明に包含されることは言うまでもない。本発明の化合物は、常法によって製造される



【0015】(式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は前記の意味を有する。)即ち、式(II)で表される化合物にテトラヒドロフラン、ジメチルシエタン、ジグリム、トルエン、ベンゼン等の溶媒中ホスゲンと反応させた後、該当するアミン化合物を縮合反応させ、式(I')で表される化合物を得ることが出来る。なお、本反応はホスゲンの代わりにトリホスゲン(炭酸ビストリクロロメチル)を用いて行うと容易にかつ安全に合成することが出来る。更に式(I')を適当な塩基でメタル化後、該当するハロゲン化アルキルR<sub>3</sub>Xを反応させることにより目的物質である式(I)を得ることが出来る。

【0016】各反応段階において、例えば乾燥不活性ガス(窒素ガス、アルゴンガス等)雰囲気下、無溶媒またはトルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒を使用してもよい。反応温度は、通常室温〜200℃の範囲であり、好ましくは25℃〜100℃の範囲である。反応時間は30分〜48時間で、通常は30分〜2時間で完結する。

【0017】反応は、炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムの如き無機塩類、水素化ナトリウム、水素化カリウムの如き水素化アルカリ金属類、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、ピペラジンの如き有機塩類の存在下脱ハロゲン化反応等を行うことにより好ましい結果が得られる。これらの方法で得られた式(I)の化合物は公知の処理手段(例えば、抽出、濃縮、留去、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等)によって、遊離のまま、あるいはその塩として単離、精製することが出来る。

【0018】本発明に係る化合物はTNF-α産生阻害作用を有することから、例えばアレルギー性疾患、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等に有効である。本発明に係る化合物を抗リウマチ薬および抗炎症薬として使用する場合には、経口または非経口等の適当な投与方法により投与することができる。経口投与用の形態としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、散剤等が、ま

が、これらのうち代表的な方法を挙げれば以下の通りである。

(製造法)

【0014】

【化3】

た非経口投与用の形態としては、例えば注射剤、吸入剤、座剤、液剤等が挙げられる。これら医薬投与用組成物の製剤化に際しては、本発明の化合物またはその塩を用い常法に従い調製することができる。

【0019】例えば経口剤の場合には、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬油等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴム等の結合剤、グリセリン、エチレングリコール等の湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤等を使用して所望の投与剤型に調製することができる。また非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、糖、トラガラントガム等の希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤等を使用することができる。

【0020】本発明の化合物を抗アレルギー剤として処方する場合、その投与単位は本発明化合物として、成人一人当たり、経口投与の場合1日1〜300mg、好ましくは1〜100mg、非経口投与の場合1日0.1〜100mg、好ましくは0.5〜30mgの範囲で投与され、それぞれ1日1〜3回の分割投与により所望の治療効果が期待できる。

【0021】

【実施例】次に本発明に係る化合物の合成例、製剤例、試験例を実施例として示す。以下に本発明の代表的な実施例を示すが、本発明がそれらにのみ限定されることがないことは言うまでもない。尚、出発物質の製造方法は製造例として示した。また、文中<sup>1</sup>H-NMRデータは、TMSを内部標準としたケミカルシフト値を示す。

製造例1

6-アセチル-2-アミノ-3-エトキシカルボニル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジンの製造

1-アセチル-4-ピペリドン 4.0 g、イオウ 1.4 g、シアノ酢酸エチル 6.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶かし、60℃でトリエチルアミン 5.0 ml を加えた。反応終了後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層をブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝70：1）で精製することにより、目的物質 4.8 g を得た。

#### 【0022】製造例 2

2-アミノ-3-エトキシカルボニル-6-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジンの製造

1-エチル-4-ピペリドン 4.0 g、イオウ 1.4 g、シアノ酢酸エチル 6.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶かし、60℃でトリエチルアミン 5.0 ml を加えた。反応終了後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層をブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝70：1）で精製することにより、目的物質 4.8 g を得た。

#### 【0023】実施例 1

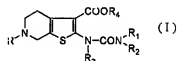
N, N-ジエチル-N'-〔6-アセチル-3-エトキ-

シカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-2-イル〕ウレアの合成  
6-アセチル-2-アミノ-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン 12.4 g、トリホスゲン 13.7 g の塩化メチレン 200 ml 溶液を加え、アルゴン気流中、氷冷下にてトリエチルアミン 1.27 ml を加えた。室温で 2.5 時間攪拌後、さらにトリエチルアミン 0.64 ml を加え 17 時間攪拌反応させた。これにジエチルアミン 38.1 ml を 30 分間かけて滴下した。更に 50 分間攪拌反応後、飽和重曹水で中和し塩化メチレンで抽出した。有機層をブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製することにより、目的化合物 12.2 g を得た。

【0024】実施例 1 と同様な方法で製造できる化合物の構造及び  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下の表 1-1～表 1-7 に示す。

#### 【0025】

【化 4】



#### 【0026】

【表 1】



表 1-2



实施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)
3	Ac	H		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.34, 1.36 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 2.15, 2.19 (total 3H, each s) 2.82-2.89 (2H, m) 3.12-3.18 (2H, m) 3.65 (1H, t, J=5.9Hz) 3.74, 3.75 (total 3H, each s) 3.80 (1H, t, J=5.9Hz) 4.26, 4.27 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.49, 4.60 (total 2H, each s) 4.84-4.87 (1H, m) 5.75, 5.89 (total 1H, each d, J=7.6Hz) 7.12-7.15 (2H, m) 7.24-7.31 (3H, m) 10.5, 10.6 (total 1H, each br s)
4	Ac	n-Pr		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 0.31-0.32 (2H, m) 0.55-0.57 (2H, m) 0.98 (3H, t, J=7.6Hz) 1.05-1.15 (1H, m) 1.37, 1.39 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 1.68-1.74 (2H, m) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.86 (1H, t, J=5.9Hz) 2.93 (1H, t, J=5.9Hz) 3.30 (2H, d, J=6.8Hz) 3.39 (2H, t, J=6.8Hz) 3.68 (1H, t, J=5.9Hz) 3.81 (1H, t, J=5.9Hz) 4.32, 4.33 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.52, 4.63 (total 2H, each s) 11.0, 11.1 (total 1H, each br s)



表 1-3



实施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)
5	Ac	Me		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.36, 1.38 (total 3H, each t, J=7.6 Hz) 1.77-1.81 (2H, m) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.21 (6H, s) 2.29-2.33 (2H, m) 2.87 (1H, t, J=5.6 Hz) 2.92 (1H, t, J=5.6 Hz) 3.07, 3.08 (total 3H, each s) 3.44-3.47 (total 2H, m) 3.67 (1H, t, J=5.6 Hz) 3.82 (1H, t, J=5.6 Hz) 4.32, 4.33 (total 2H, each q, J=7.6 Hz) 4.51, 4.64 (total 2H, each s) 11.0, 11.1 (total 1H, each br s)
6	Ac	H		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.37, 1.38 (total 3H, each t, J=7.6 Hz) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.72 (2H, br) 2.90 (1H, t, J=5.6 Hz) 2.93 (1H, t, J=5.6 Hz) 3.02 (2H, br) 3.67 (1H, t, J=5.6 Hz) 3.83 (1H, t, J=5.6 Hz) 3.84 (2H, br) 3.92 (2H, br) 4.34, 4.36 (total 2H, each q, J=7.6 Hz) 4.53, 4.66 (total 2H, each s) 6.03, 6.06 (total 1H, each br s) 11.6, 11.7 (total 1H, each br s)

表 1-4

实施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)
7	Ac	H	3-Py	H	Et	CD <sub>3</sub> OD 400MHz 1.04,1.06 (total 3H, each t, J=7.2Hz) 1.84,1.87(total 3H, each s) 2.56(1H, t, J=5.6Hz) 2.64(1H, t, J=5.6Hz) 3.41(1H, t, J=5.6Hz) 3.48(1H, t, J=5.6Hz) 4.26-4.34(4H, m) 6.99-7.02(1H, m) 7.75-7.77(1H, m) 7.85-7.86(1H, m) 8.27,8.29(total 1H, each s)
8	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.37,1.39 (total 3H, each t, J=6.5Hz) 2.18,2.19(total 3H, each s) 2.89(1H, t, J=5.6Hz) 2.93(1H, t, J=5.6Hz) 3.12-3.16(2H, m) 3.67(1H, t, J=5.6Hz) 3.81-3.87(3H, m) 4.30,4.35 (total 2H, each q, J=6.5Hz) 4.52,4.66(total 2H, each s) 4.61,4.62(total 2H, each s) 10.9,11.0 (total 1H, each br s)

【0030】

【表5】

表 1-5

実施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)
9	Ac		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.37, 1.39 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.87 (1H, t, J=5.6Hz) 2.92 (1H, t, J=5.6Hz) 3.53-3.56 (4H, m) 3.68 (1H, t, J=5.6Hz) 3.75-3.77 (4H, m) 3.81 (1H, t, J=5.6Hz) 4.31, 4.32 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.52, 4.66 (total 2H, each s) 11.1, 11.2 (total 1H, each br s)
10	Ac		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.37, 1.39 (total 3H, each t, J=7.6Hz) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.70-2.72 (4H, m) 2.87 (1H, t, J=5.6Hz) 2.94 (1H, t, J=5.6Hz) 3.67 (1H, t, J=5.6Hz) 3.83-3.86 (5H, m) 4.31, 4.32 (total 2H, each q, J=7.6Hz) 4.52, 4.65 (total 2H, each s) 11.1, 11.2 (total 1H, each br s)


【0031】

【表6】

表1-6

表施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)
11	Ac	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.37, 1.39 (total 3H, each t, J=6.8Hz) 2.16, 2.19 (total 3H, each s) 2.87 (2H, br s) 2.93 (4H, br s) 3.53 (4H, br s) 3.68 (1H, t, J=5.9Hz) 3.82 (1H, t, J=5.9Hz) 4.31, 4.32 (total 2H, each q, J=6.8Hz) 4.52, 4.64 (total 2H, each br s) 11.1, 11.2 (total 1H, each br s)
12	Et	Et	Et	H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 1.18 (3H, t, J=6.8Hz) 1.25 (6H, t, J=6.8Hz) 1.36 (3H, t, J=6.8Hz) 2.60 (2H, q, J=6.8Hz) 2.73 (2H, t, J=5.2Hz) 2.89 (2H, t, J=5.2Hz) 3.42 (4H, q, J=6.8Hz) 3.53 (2H, s) 4.30 (2H, q, J=6.8Hz) 11.0 (1H, s)
13	Ac	Et	Et	Me	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 0.97, 0.98 (total 6H, each t, J=7.2Hz) 1.34, 1.35 (total 3H, each t, J=6.8Hz) 2.17, 2.20 (total 3H, each s) 2.87 (1H, t, J=5.9Hz) 2.93 (1H, t, J=5.9Hz) 3.11~3.20 (7H, m) 3.68 (1H, t, J=5.9Hz) 3.84 (1H, t, J=5.9Hz) 4.28 (2H, q, J=6.8Hz) 4.56, 4.69 (total 2H, each s)

表1-7

実施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)
14		Et	Et	H	Et	CDCl <sub>3</sub> 400MHz 0.71~0.75(2H,m) 0.94~0.98(2H,m) 1.27(6H,t) 1.38(3H,t) 1.72~1.76(1H,m) 2.87~2.93(2H,m) 3.40~3.45(4H,m) 3.83,3.93 (total 2H, each br s) 4.29~4.35(2H,m) 4.67,4.79 (total 2H, each br s) 11.0,11.2 (total 1H, each br s)

Ac: アセチル基、 Et: エチル基、 Me: メチル基、  
 n-Pr: n-プロピル基、 Py: ピリジル基

## 【0033】製剤例1(錠剤の調製)

本発明化合物(実施例1) 250g  
 乳糖 620g  
 コーンスターチ 400g  
 ヒドロキシプロピルセルロース 20g  
 ステアリン酸マグネシウム 10g  
 上記の本発明化合物、乳糖及びコーンスターチを均一になるまで混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの5W/V%エタノール溶液を加えて練合、顆粒化する。16メッシュの篩に通し整粒した後、常法により打錠し、1錠当たりの重量130mg、直径7mm、主薬含量25mgの錠剤とした。

【0034】試験例1(TNF- $\alpha$ 産生阻害作用試験)

ラットをベンツバルビタル麻酔下にてヘパリン処置し

た試験管に採血を行った。採血した血液と等量のRPM I-1640を加え、24well plateに分注し、溶媒(DMSO)、または溶媒に溶かした被験薬を添加し、30分間、37℃、5%CO<sub>2</sub>でアインキュベーションを行った。反応はLPS(リボポリサッカライド)を添加して開始し、4時間、37℃、5%CO<sub>2</sub>でインキュベーションを行い、水浴にて反応を停止した。反応停止後、3000rpm、4℃、15分間遠心分離し、上清中のTNF- $\alpha$ をELISA法にて測定した。被験薬の活性は溶媒対照群に対する産生抑制率を求め、TNF- $\alpha$ 産生を50%抑制する被験薬濃度を求め評価した。試験結果を表2に示した。

## 【0035】

【表8】

表2

実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	6.20	8	6.00
3	0.90	9	0.96
4	1.30	12	2.20
5	10.0		

## 【0036】試験例2(反復投与毒性)

本発明化合物(実施例1)をマウス(8匹)に100mg/kgを14日間経口投与したが、死亡例および肉眼的異常は認められなかった。

## 【0037】

【発明の効果】本発明化合物は優れたTNF- $\alpha$ 産生阻

害作用を有している。従ってTNF- $\alpha$ の産生を阻害することは数多くの疾患、特に炎症疾患、例えば関節リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー疾患、急性及び慢性肺障害等に非常に効果的な作用を示し、今までにない新しいタイプの予防薬または治療薬として有用で有る。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 P 1/04  
 3/10  
 11/06  
 17/06  
 19/02  
 31/04  
 37/08

A 6 1 P 1/04  
 3/10  
 11/06  
 17/06  
 19/02  
 31/04  
 37/08

(72)発明者 関 武次

東京都中央区築地5丁目4番14号 日研化  
 学株式会社内

Fターム(参考) 4C071 A01 B801 CC01 CC21 D013

EE13 FF06 GG03 HH19 LL01

4C086 A01 A02 A03 CB29 MA01

NA14 ZA59 ZA66 ZA89 ZB13

ZB15 ZB35 ZC35